



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : <b>A61K 31/415</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/13285</b> (43) Date de publication internationale: 23 juin 1994 (23.06.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01196</p> <p>(22) Date de dépôt international: 6 décembre 1993 (06.12.93)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 92/14694 7 décembre 1992 (07.12.92) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COLPAERT, Francis [BE/FR]; 33, boulevard Henri-Sizaïre, F-81100 Castres (FR). BRILEY, Mike [GB/FR]; "Les Grèzes", La Vendarié, F-81100 Castres (FR). IMBERT, Thierry [FR/FR]; 16, route de Saix, F-81290 Viviers-les-Montagnes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: USE OF IDAZOXAN AND DERIVATIVES THEREOF IN PREPARING A DRUG FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE AND ITS DEVELOPMENT</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DE L'IDAZOXAN ET SES DERIVES POUR LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON ET DE SON EVOLUTION</p> <div data-bbox="451 1302 820 1522"> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A compound of general formula (I), wherein R is a hydrogen atom, a straight or branched C<sub>1-4</sub> alkyl radical or a straight or branched C<sub>1-4</sub> alkoxy radical; and therapeutically acceptable salts, a racemic mixture or optically active isomers thereof; is used to prepare a drug for treating Parkinson's disease and its development.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et un radical alcoxy, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et ses sels thérapeutiquement acceptables, son racémique ou ses isomères optiquement actifs, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson, et de son évolution.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**"Utilisation de l'idazoxan et ses dérivés pour la préparation  
d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson  
et de son évolution.**

La présente invention concerne l'utilisation de l'idazoxan et ses dérivés, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson, sa progression sous sa forme idiopathique et son évolution.

5 La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative affectant particulièrement les neurones de la substance noire - pars compacta - et ses projections nigro-striées. Les manifestations symptomatiques sont des troubles moteurs tels que tremblements, rigidité musculaire, hypokinésie. Le diagnostic de la maladie est délicat, seule une  
10 analyse histologique pratiquée post-mortem, par la mise en évidence de dégénérescence cellulaire au niveau de la substance noire permet d'affirmer sans ambiguïté le diagnostic. Cette dégénérescence donne lieu à un déficit dopaminergique qui s'exprime par ces trois troubles majeurs. Dans l'absence de cette évidence histopathologique, les caractéristiques  
15 cliniques déterminent l'appartenance à cette maladie.

Actuellement, le traitement de la maladie de Parkinson se fait entre autre par l'utilisation de substances dopaminergiques, en particulier de la L-DOPA, associée éventuellement à un inhibiteur de la L-DOPA décarboxylase comme la carbidopa, pour éviter les effets secondaires  
20 périphériques de la L-DOPA sur le système cardiovasculaire et optimiser ses effets centraux.

Cette thérapeutique compense les trop faibles taux cérébraux endogènes de dopamine et améliore la symptomatologie de la maladie, sans pour cela en soigner la cause. Elle possède des inconvénients majeurs tels  
25 que dyskinésies tardives, des effets indésirables d'ordre gastro-intestinaux et cardiovasculaires. Il existe un épuisement de l'effet. Surtout la L-DOPA n'arrête pas la progression de la maladie, qui s'observe après arrêt du traitement, les symptômes réapparaissant immédiatement. Un besoin thérapeutique s'attachant à la récupération de la dégénérescence neuronale  
30 existe.

Il est connu que l'idazoxan, 2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazoline, possède des propriétés antagonistes sur les récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques. Ce composé est décrit dans le brevet EP 33655 par sa

structure chimique, son procédé de synthèse, ses formulations pharmaceutiques et son application thérapeutique en tant que médicament antidépresseur.

5 D'autres dérivés de l'idazoxan ont également été décrits dans le brevet EP 92328.

L'idazoxan a été étudié en clinique humaine dans le traitement de la dépression à des doses variant de 5 à 40 mg, 3 fois par jour sur 4 semaines et a montré une amélioration significative sur l'échelle de Hamilton contre placebo (Drug of the Future 10, n° 9, 782, (1985)).

10 Différentes études ont également été menées sur des singes ou des rats pour évaluer l'action de différents composés sur des symptômes analogues à ceux de la maladie de Parkinson, tels que les "symptômes" induits par la réserpine chez le rat (F.C. COLPAERT, Neuropharmacology, 26, 1431, 1987) ou par la neurotoxine MPTP (F.C. COLPAERT et al., Brain Res. Bull, 26, 627, 1991), ou encore les symptômes associés chez l'homme avec une autre maladie extrapyramidale : la paralysie supranucléaire progressive (J. GHKA et al., Neurology, 41, 986, 1991).

15 Les composés étudiés ont été choisis parmi différents agonistes de la dopamine, anticholinergiques, agonistes de la 5-HT, de l'histamine et certains agonistes ou antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, parmi lesquels l'idazoxan.

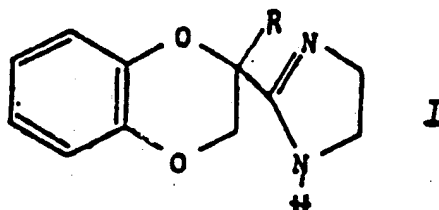
20 Toutefois, ces études générales ont porté sur des maladies induites qui, bien que possédant un certain nombre de similitudes au niveau de quelque symptômes, sont différentes et s'en distinguent, notamment la paralysie supranucléaire, du fait qu'elle n'affecte que les neurones intrinsèques du néostriatum et que les traitements dopaminergiques (L-DOPA), n'induisent pas d'améliorations.

25 Or, il a été trouvé d'une manière inattendue, que l'utilisation de l'idazoxan ou l'un de ses dérivés permettait non seulement de traiter la maladie de Parkinson, mais également d'observer une persistance des améliorations obtenues, même après l'arrêt du traitement.

30 La présente invention concerne donc l'utilisation de l'idazoxan et ses dérivés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson, et de son évolution.

35

Par idazoxan et ses dérivés, on entend le composé de formule générale I :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en  $C_1-C_4$ , et un radical alcoxy, linéaire ou ramifié en  $C_1-C_4$ , et ses sels thérapeutiquement acceptables, son racémique ou ses isomères optiquement actifs.

D'une manière préférentielle, R représente un atome d'hydrogène, un radical méthoxy ou un radical n-propyle.

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Une étude pharmacologique a été menée où 6 groupes de souris ont été constitués :

Groupe A : représente le groupe contrôle de souris non traitées.

Groupe B : représente le groupe de souris ayant une déficience de l'activité du locus coeruleus, après administration du DSP4 (neurotoxine affectant sélectivement le système noradrénergique)

Groupe C : représente le groupe de souris ayant une dégénérescence de la voie nigro-striée dopaminergique comme il est indiqué par le niveau de dopamine striatale diminué une semaine après

traitement, sans atteinte du locus coeruleus, après administration du MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine), neurotoxine produisant des signes parkinsoniens.

5 **Groupe D** : représente le groupe modèle de souris pathologiques, après administration à la fois du DSP<sub>4</sub> et du MPTP.

**Groupe E** : Les souris du Groupe D sont ensuite traitées par les composés selon l'invention : 2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazoline (E1),  
10 2-methoxy-2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazoline (E2) et 2-n-propyl-2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazoline (E3).

**Groupe F** : Les souris du Groupe D sont ensuite traitées par la 1-DOPA +  
15 carbidopa (produit de référence antiparkinsonien).

**Groupe G** : Les souris du Groupe D sont ensuite traitées par l'apomorphine (agoniste dopaminergique).

Les résultats sont donnés dans le Tableau I, ci-après :

20

TABLEAU I

	Groupe expérimental	Taux de NA cortical	Taux de DA striatale
25	A	-	-
	B	*	-
	C	-	**
	D	*	***
30	E1	*	*
	E2	*	*
	E3	*	*
	F	*	***
	G	*	***

\* à \*\*\* niveau de dégénérescence estimé par la diminution des taux de NA cortical et DA striatale

35

Les taux corticaux de noradrenaline et les taux de dopamine striatale sont mesurés après arrêt du traitement. Il est ainsi observé que le traitement par l'idazoxan ou ses dérivés (Groupe E) provoque un ralentissement de la dégénérescence de neurones dopaminergiques, provoquée par le DSP4 et la MPTP, objectivé par le ralentissement de la baisse de la dopamine striatale par rapport à la l-DOPA (Groupe F) ou l'apomorphine (Groupe G).

Une amélioration particulièrement inattendue est donc observée au niveau du taux de D.A. striatale, par l'emploi de l'idazoxan et ses dérivés selon l'invention, par rapport à la l-DOPA et à l'apomorphine.

L'emploi de l'idazoxan a également été étudié chez le singe écureuil selon un protocole analogue à celui de M. MAVRIDIS et al. Neuroscience 41,507 (1991).

Les résultats comportementaux, biochimiques et histologiques montrent qu'une lésion du système noradrénergique induit une dégénération de la voie nigrostriée après administration du MPTP. L'administration de l'Idazoxan diminue l'effet de la lésion de la voie nigro-striée et améliore l'évolution.

#### ETUDE GALENIQUE

Les compositions pharmaceutiques sont administrées par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés dosés de 1 à 200 mg de principe actif, plus particulièrement de 5, 10, 20 et 40 mg par comprimé, ou par voie intraveineuse sous forme de soluté injectable dosés de 0,1 à 10 mg d'Idazoxan.

#### ETUDE CLINIQUE

20 patients ont été sélectionnés répondant aux critères idiopathiques de la maladie de Parkinson et une étude a été menée contre la l-DOPA.

Les administrations sont effectuées pendant 4 semaines par voie orale dans une gamme de dose de 500 mg à 4 g par jour pour la l-DOPA, et pour l'Idazoxan d'une dose initiale de 3 fois 5 mg par jour croissant à un maximum de 3 fois 40 mg par jour, le clinicien déterminant la posologie exacte pour chaque patient.

L'efficacité des traitements a été mesurée sur les symptômes moteurs, du type tremblement d'action, d'intention, de repos, sur l'hypokinésie (symptômes tardifs) et le clignement des paupières (symptôme précoce de la maladie). Les observations ont été faites pendant le traitement et après arrêt du traitement pour mettre en évidence la persistance éventuelle de l'amélioration des symptômes.

	IDAZOXAN		l-DOPA	
	pendant traitement	persistance de l'amélioration après traitement	pendant traitement	persistance de l'amélioration après traitement
symptômes tardifs	+	+	+++	0
symptômes précoces	++	++	+++	0

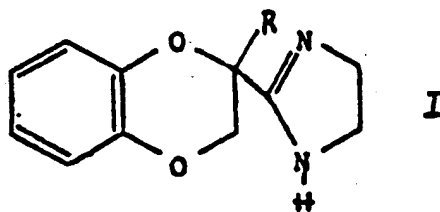
0 : pas de changements par rapport à avant le traitement  
+ à +++ amélioration.

Ces résultats montrent par rapport aux traitements de l'art antérieur une nette amélioration persistant après le traitement, tant sur les symptômes précoces, que les symptômes tardifs.



REVENDICATIONS

1/ Utilisation d'un composé de formule générale I



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
15 linéaire ou ramifié en  $C_1-C_4$ , et un radical alcoxy, linéaire ou ramifié en  
 $C_1-C_4$ ,  
et ses sels thérapeutiquement acceptables,  
son racémique ou ses isomères optiquement actifs, pour la préparation d'un  
médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson, et de son  
20 évolution.

2/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
R représente un atome d'hydrogène.

3/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
R représente un radical méthoxy.

4/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
R représente un radical n-propyle.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/01196

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>5</sup> A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>5</sup> A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, O	TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES vol. 14, No. 2, February 1993 pages 33 - 34 M. BRILEY 'NORADRENERGIC MECHANISMS IN PARKINSON'S DISEASE' & INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON NORADRENERGIC MECHANISMS IN PARKINSON'S DISEASE 4 December 1992, CASTRES, FRANCE	1, 2
Y	see the whole document	3, 4
Y	EP, A, 0 092 328 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS) 26 October 1983 cited in the application see abstract see page 9, line 11 - page 15, line 8; claims; examples 1-2	3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 1994 (02.03.94)

Date of mailing of the international search report

16 March 1994 (16.03.94)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/01196

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 058 006 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS) 18 August 1982 see abstract see page 3, line 3 - page 4, line 9 see page 16, line 1 - page 21, line 15; claims; example 8	4
X	NEUROPHARMACOLOGY vol. 26, No. 9, 1987 pages 1431 - 1440 F.C. COLPAERT 'PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TREMOR, RIGIDITY AND HYPOKINESIA INDUCED BY RESERPINE IN RAT' cited in the application see the whole document	1,2
X	NEUROLOGY vol. 41, No. 7, 1991 pages 986 - 991 J. GHIKA ET AL. 'IDAZOXAN TREATMENT IN PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY' cited in the application see the whole document	1,2
X	CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY vol. 94, No. SUP. , 1992 pages S41 -S45 B.R. BLOEM 'POSTURAL INSTABILITY IN PARKINSON'S DISEASE' cited in the application see the whole document	1,2
Y	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 183, No. 2, 1990 page 448 MAVRIDIS ET AL. 'Alpha1 AND alpha2 ANTAGONISTS DIFFERENTIALLY MODULATE D-AMPHETAMINE AND APOMORPHINE INDUCE ROTATION IN SUBSTANTIA NIGRA LESIONED RATS' cited in the application see the whole document	1-4
Y	BRAIN RESEARCH vol. 562, No. 2, 1991 pages 216 - 224 M. MAVRIDIS ET AL. 'DIFFERENTIAL MODULATION OF (+)-AMPHETAMINE-INDUCED ROTATION IN UNILATERAL SUBSTANTIA NIGRA-LESIONED RATS..' cited in the application see the whole document	1-4

./.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/01196

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BRAIN RESEARCH BULLETIN vol. 26, No. 4, 1991 pages 627 - 631 F.C. COLPAERT ET AL. 'EFFECTS OF AN ALPHA2 ANTAGONIST IN A 20-YEAR-OLD JAVA MONKEY WITH MPTP-INDUCED PARKINSONIAN SIGNS' cited in the application see the whole document	1-4
Y	EP,A,0 486 385 (ADIR ET COMPANIE) 20 May 1992 see abstract see page 2, line 1 - line 20; claims 1,11	1-4
Y	EP,A,0 033 655 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS) 12 August 1981 cited in the application see abstract see page 4, line 6 - page 5, line 11; claims; examples	1,2
Y	J. MED. CHEM. vol. 28, 1985 pages 1054 - 1062 M.R. STILLINGS ET AL. 'Alpha-ADRENORECEPTOR REAGENTS.' see the whole document	1-4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/01196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0092328	26-10-83	AU-B- 552397	29-05-86
		AU-A- 1329883	20-10-83
		CA-A- 1190932	23-07-85
		GB-A, B 2118548	02-11-83
		JP-C- 1754983	23-04-93
		JP-B- 4027984	13-05-92
		JP-A- 58192882	10-11-83
		SU-A- 1217257	07-03-86
		US-A- 4446148	01-05-84
EP-A-0058006	18-08-82	AU-B- 545344	11-07-85
		AU-A- 7992682	05-08-82
		CA-A- 1176638	23-10-84
		GB-A, B 2092139	11-08-82
		JP-A- 57146769	10-09-82
		SU-A- 1197566	07-12-85
		US-A- 4397860	09-08-83
EP-A-0486385	20-05-92	FR-A- 2669030	15-05-92
		AU-B- 639154	15-07-93
		AU-A- 8777991	21-05-92
		CA-A- 2055325	15-05-92
		JP-A- 4266875	22-09-92
		US-A- 5173502	22-12-92
EP-A-0033655	12-08-81	AT-T- 7228	15-05-84
		AU-B- 535320	15-03-84
		AU-A- 6675881	13-08-81
		CA-A- 1156241	01-11-83
		GB-A, B 2068376	12-08-81
		JP-C- 1617801	12-09-91
		JP-B- 2031077	11-07-90
		JP-A- 56122378	25-09-81
		SU-A- 1128837	07-12-84
		US-A- 4818764	04-04-89

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. Internationale No  
PCT/FR 93/01196

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,0	TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES vol. 14, no. 2, Février 1993 pages 33 - 34 M. BRILEY 'NORADRENERGIC MECHANISMS IN PARKINSON'S DISEASE' & INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON NORADRENERGIC MECHANISMS IN PARKINSON'S DISEASE 4 Décembre 1992, CASTRES, FRANCE voir le document en entier	1,2
Y	---	3,4
Y	EP,A,0 092 328 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS) 26 Octobre 1983 cité dans la demande voir abrégé voir page 9, ligne 11 - page 15, ligne 8; revendications; exemples 1-2 ---	3
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'B' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- 'Z' document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 Mars 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16. 03. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. e Internationale No  
PCT/FR 93/01196

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 058 006 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS) 18 Août 1982 voir abrégé voir page 3, ligne 3 - page 4, ligne 9 voir page 16, ligne 1 - page 21, ligne 15; revendications; exemple 8 ---	4
X	NEUROPHARMACOLOGY vol. 26, no. 9 , 1987 pages 1431 - 1440 F.C. COLPAERT 'PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TREMOR, RIGIDITY AND HYPOKINESIA INDUCED BY RESERPINE IN RAT' cité dans la demande voir le document en entier ---	1,2
X	NEUROLOGY vol. 41, no. 7 , 1991 pages 986 - 991 J. GHICA ET AL. 'IDAZOXAN TREATMENT IN PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY' cité dans la demande voir le document en entier ---	1,2
X	CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY vol. 94, no. SUP. , 1992 pages S41 - S45 B.R. BLOEM 'POSTURAL INSTABILITY IN PARKINSON'S DISEASE' voir le document en entier ---	1,2
Y	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 183, no. 2 , 1990 page 448 MAVRIDIS ET AL. 'Alpha1 AND alpha2 ANTAGONISTS DIFFERENTIALLY MODULATE D-AMPHETAMINE AND APOMORPHINE INDUCED ROTATION IN SUBSTANTIA NIGRA LESIONED RATS' voir le document en entier ---	1-4
Y	BRAIN RESEARCH vol. 562, no. 2 , 1991 pages 216 - 224 M. MAVRIDIS ET AL. 'DIFFERENTIAL MODULATION OF (+)-AMPHETAMINE-INDUCED ROTATION IN UNILATERAL SUBSTANTIA NIGRA-LESIONED RATS.. voir le document en entier ---	1-4

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 93/01196

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	BRAIN RESEARCH BULLETIN vol. 26, no. 4, 1991 pages 627 - 631 F.C. COLPAERT ET AL. 'EFFECTS OF AN ALPHA2 ANTAGONIST IN A 20-YEAR-OLD JAVA MONKEY WITJ MPTP-INDUCED PARKINSONIAN SIGNS' cité dans la demande voir le document en entier ---	1-4
Y	EP,A,0 486 385 (ADIR ET COMPANIE) 20 Mai 1992 voir abrégé voir page 2, ligne 1 - ligne 20; revendications 1,11 ---	1-4
Y	EP,A,0 033 655 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS) 12 Août 1981 cité dans la demande voir abrégé voir page 4, ligne 6 - page 5, ligne 11; revendications; exemples ---	1,2
Y	J. MED. CHEM. vol. 28, 1985 pages 1054 - 1062 M.R. STILLINGS ET AL. 'Alpha-ADRENORECEPTOR REAGENTS.' voir le document en entier -----	1-4



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den. e Internationale No

PCT/FR 93/01196

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0092328	26-10-83	AU-B- 552397	29-05-86
		AU-A- 1329883	20-10-83
		CA-A- 1190932	23-07-85
		GB-A, B 2118548	02-11-83
		JP-C- 1754983	23-04-93
		JP-B- 4027984	13-05-92
		JP-A- 58192882	10-11-83
		SU-A- 1217257	07-03-86
		US-A- 4446148	01-05-84
EP-A-0058006	18-08-82	AU-B- 545344	11-07-85
		AU-A- 7992682	05-08-82
		CA-A- 1176638	23-10-84
		GB-A, B 2092139	11-08-82
		JP-A- 57146769	10-09-82
		SU-A- 1197566	07-12-85
		US-A- 4397860	09-08-83
EP-A-0486385	20-05-92	FR-A- 2669030	15-05-92
		AU-B- 639154	15-07-93
		AU-A- 8777991	21-05-92
		CA-A- 2055325	15-05-92
		JP-A- 4266875	22-09-92
		US-A- 5173502	22-12-92
EP-A-0033655	12-08-81	AT-T- 7228	15-05-84
		AU-B- 535320	15-03-84
		AU-A- 6675881	13-08-81
		CA-A- 1156241	01-11-83
		GB-A, B 2068376	12-08-81
		JP-C- 1617801	12-09-91
		JP-B- 2031077	11-07-90
		JP-A- 56122378	25-09-81
		SU-A- 1128837	07-12-84
		US-A- 4818764	04-04-89